

file copy

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.201.083

②1 N° d'enregistrement national
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.34327

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②2 Date de dépôt 28 septembre 1972, à 14 h 7 mn.

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 17 du 26-4-1974.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00, 57/00, 99/00.

⑦1 Déposant : Société dite : FERLUX-CHIMIE S.A., résidant en France.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.

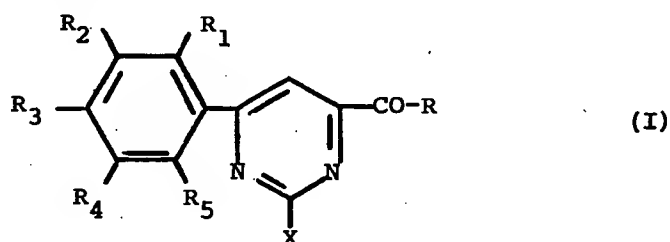
⑤4 Acides phényl-6 pyrimidine carboxyliques-4 et leurs dérivés, procédé pour leur préparation,
et médicaments en comportant.

⑦2 Invention de :

③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle :

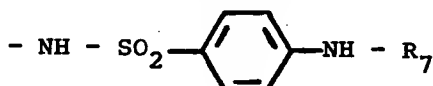
La présente invention a pour objet de nouveaux composés dérivés de pyrimidines 4,6-substituées, et constitués plus précisément par des acides phényl-6 pyrimidine carboxylique-4, éventuellement substitués sur le noyau phényle, et par les dérivés de ces acides du type des sels, esters ou amides. Elle a également pour objet un procédé pour la préparation de ces composés, ainsi que les médicaments comportant de tels composés comme substance active.

Les composés selon l'invention sont constitués par les acides phényl-6 pyrimidine carboxylique-4 de formule générale :



dans laquelle X représente :

- soit un radical hydroxyle ou alcoxy,
- soit un groupement sulfuré du type $S-R_6$ dans lequel R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- soit un radical amino ou amino substitué tel que nitro-amino, cyanoamino ou sulfanylamido de formule :



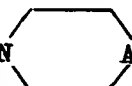
dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle; dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et/ou R_5 peuvent être identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant tel qu'un atome d'halogène, un hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alcoxy, nitro, ou un groupement aminé de formule $-NHR_8$ où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et dans laquelle R est OH, ainsi que les dérivés de tels acides du type des sels, esters ou amides.

L'un au moins d s substituants R_1 à R_5 peut être n particul r un group ment aminé du type $-NH-R_3$, dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyl .

Les composés selon l'invention peuvent être constitués par 5 les acides phényl-6 pyrimidine carboxyliques-4 eux-mêmes, répondant à la formule générale (I) où R est un groupement hydroxylé, ou par les sels de métaux alcalins de ces acides tels que sodium ou potassium, les sels d'addition de ces acides avec des bases organiques telles que les mono- et dialkylamines, et plus parti- 10 culièrement la diéthylamine, ou les amines cycliques.


Ils peuvent également être constitués par des dérivés du type ester, présentant la formule générale (I) dans laquelle, en particulier, R peut représenter un groupement $-OR_9$ dans lequel R_9 représente :

15 - soit un radical alkyle, ou plus particulièrement dialkyl-aminoalkyle

- soit une chaîne du type $-CH_2-CH_2-N$  A dans laquelle

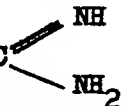
A représente un radical méthylène, un atome d'oxygène ou un radi- 20 cal $N-R_{10}$ dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

Parmi les dérivés du type amide, des composés particulière- ment intéressants sont ceux qui présentent la formule générale (I) dans laquelle R représente :

25 - un groupement N  dans lequel R_{11} et/ou R_{12} peuvent

être identiques ou différents et représentent soit un atome d'hy- drogène, soit un radical alkyle inférieur, halogénoalkyle, aral- kyle, phényle, éventuellement substitué en position para par un 30 groupement sulfamoyle,

- un groupement hydrazinique de formule $-NH-NH-R_{13}$ dans le- quel R_{13} représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, soit un hétérocycle tel que l'imidazoline,

35 - un groupement guanidinique $-NH-C$ 

Les composés de formule générale (I) sont utiles du point de vue pharmacologiques du fait qu'ils possèdent une activité

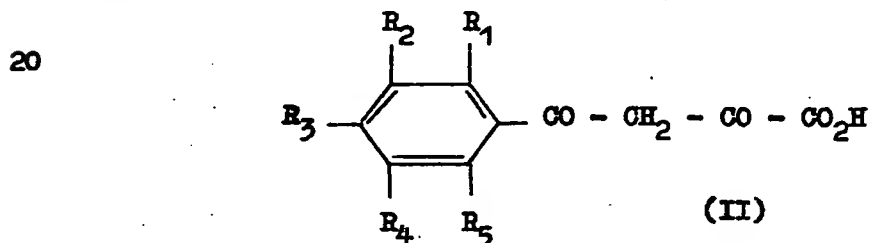
analgésique et de remarquables propriétés vasodilatatrices périphériques, stimulant cardiaque et analeptiques respiratoires.

Des composés particulièrement avantageux sont constitués par l'acide phényl-6 hydroxy-2-pyrimidine carboxylique-4, éventuellement substitué en position para du cycle phényle, notamment par un radical méthoxy, et par ses dérivés du type sel, ester ou amide.

Les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus en faisant réagir un acide benzoylpyrrique, un acide chromone-carboxylique-2, ou un dérivé d'un tel acide, sur l'urée, la thiourée ou la guanidine, éventuellement substituées.

Des modes de mise en oeuvre préférés, mais non limitatifs, du procédé de préparation des composés selon l'invention sont précisés ci-après :

a) Tous les composés dont les groupements R_1 et R_5 sont différents de OH sont obtenus à partir de l'acide benzoylpyrrique de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification déjà mentionnée, que l'on fait réagir avec soit l'urée elle-même ou substituée, soit la thiourée elle-même ou substituée, soit la guanidine elle-même ou substituée.

30 Par cyclodéshydratation il y a formation du noyau pyrimidine. Cette réaction est effectuée soit par élimination aprotropique de l'eau formée à l'aide de solvants tels que le benzène, le toluène, le xylène, soit en milieu déshydratant tel que le mélange anhydride acétique-acide acétique ou le mélange alcoolate de sodium ou de potassium-alcool correspondant.

b) Tous les composés pour lesquels R_1 ou R_5 représente un groupement hydroxyle sont obtenus à partir de l'acide chromone

carboxylique-2, éventuellement substitué, ou de l'un de ses dérivés, que l'on fait réagir avec soit l'urée elle-même ou substituée, soit la thiourée elle-même ou substituée, soit la guanidine elle-même ou substituée. La réaction est effectuée au reflux dans le méthanol, le dioxane ou un solvant à point d'ébullition élevé tel que le diméthylformamide en présence d'un alcoolate de sodium, en quantité suffisante pour que le milieu soit basique.

c) Les sels d'amines sont préparés dans l'éthanol absolu par chauffage au bain-marie de l'acide de formule (I) où R = OH et de l'amine choisie jusqu'à dissolution complète.

d) Les sels de métaux alcalins sont obtenus en portant à reflux, dans un alcool tel que le méthanol, l'acide de formule générale (I) où R = OH, et l'alcoolate correspondant.

e) Les amides sont préparés en faisant réagir un ester, généralement méthylique ou éthylique, d'acide de formule générale (I), sur l'amine primaire ou secondaire correspondante.

f) Les esters sont obtenus soit par action de l'acide sur l'alcool en excès correspondant, en présence d'un catalyseur tel que l'acide sulfurique, à la température de reflux du mélange, soit par action du chlorure de l'acide et de l'alcool correspondants, soit par action du sel alcalin de l'acide et du dérivé halogéné de l'alcool correspondants.

L'invention est décrite ci-dessous d'une manière plus détaillée à l'aide de quelques exemples de réalisation qui ne sont donnés qu'à titre purement explicatif, nullement limitatif, et qui illustrent la préparation de composés selon l'invention, leurs propriétés pharmacologiques et leur emploi dans la constitution de médicaments.

EXEMPLE I

30 Acide(orthohydroxyphényl)-6 amino-2-pyrimidine carboxylique-4

A une suspension de 19 g (0,1 mole) d'acide chromone carboxylique-2 dans 100 ml de dioxane on ajoute 12,3 g (0,1 mole) de nitrate de guanidine puis une solution de 10,8 g de méthylate de sodium dans 80 ml de méthanol. On porte 2 heures au reflux, on filtre; on dissout le précipité dans l'eau, on filtre et on acidifie la solution par de l'acide chlorhydrique dilué. On filtre le précipité obtenu et on le recristallise dans le diméthylsulfoxyde.

Point de fusion du composé brut : 265°C

Selon le même mode opératoire, on prépare le dérivé suivant:

Acide (2' hydroxy-4'-méthoxy phényl)-6 amino-2-pyrimidine carboxylique-4 :

5 en utilisant l'acide méthoxy-7 chromone carboxylique-2

Point de fusion : 264,8°C

Analyse élémentaire : C %	H %	N %
Théorie : 55,16	4,24	16,08
Trouvé : 54,30	4,53	14,91

10

EXEMPLE II

(Ortho hydroxy phényl)-6 amino-2 pyrimidine carboxylate de diéthylamine

A une suspension de 23 g (0,1 mole) d'acide (orthohydroxyphényl)-6 amino-2 pyrimidine carboxylique-4 dans 120 ml d'éthanol on ajoute 8 g (0,11 mole) de diéthylamine. On porte à reflux jusqu'à solubilisation. On filtre à chaud. Après refroidissement le sel précipite.

Point de fusion : 270°C

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Théorie :	59,20	6,62	18,41
Trouvé :	59,28	6,51	18,23

20

EXEMPLE III

Sel disodique de l'acide (orthohydroxyphényl)-6 amino-2 pyrimidine carboxylique-4

25 A une suspension de 23 g (0,1 mole) d'acide (orthohydroxyphényl)-6 amino-2 pyrimidine carboxylique-4 dans 200 ml de méthanol, on ajoute une solution de 12 g (0,22 mole) de méthylate de sodium dans 100 ml de méthanol. On porte 1 heure à reflux. On filtre, on lave le précipité avec du méthanol.

30 Point de fusion : 285°C

EXEMPLE IV

(Orthohydroxyphényl)-6 amino-2 N-(parasulfamidophényl) pyrimidine carbonamide-4

A une suspension de 34 g (0,1 mole) de N-parasulfamido phénylchromone carbonamide-2 dans 150 ml de méthanol, on ajoute 15 g (0,12 mole) de nitrate de guanidine, puis une solution de 12 g (0,22 mole) de méthylate de sodium dans 100 ml de méthanol. On porte 3 heures à reflux. Après refroidissement, on ajoute 300

35

ml d'eau, et on acidifie par l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité. On recristallise dans le mélange pyridine-eau.

Point de fusion : $>300^{\circ}\text{C}$

5	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	52,98	3,89	18,17
	Trouvé :	54,03	3,95	17,11

EXEMPLE V

(Orthohydroxyphényl)-6 N-paraaminophénylsulfonamide-2 parasulfonamidophényl carbonamide-4 pyrimidine :

10 Dans la formule (I): R_1 est OH, R est $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$

et X est $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$

A une solution de 17,2 g (0,25 mole) de N-parasulfamido phénylchromone carbonamide-2 dans 150 ml de diméthylformamide, on ajoute 17,4 g (0,075 mole) de sulfaguanidine et 4,1 g (0,06 mole) d'éthylate de sodium dans 30 ml d'éthanol. On porte la solution à reflux pendant 24 heures. On reprend par 500 ml d'eau et on acidifie par l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité. On recristallise dans le mélange diméthylformamide et eau.

20 Point de fusion : $>300^{\circ}\text{C}$

	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	51,10	3,72	15,63
	Trouvé :	50,30	3,80	15,57

Selon le même mode opératoire on prépare le dérivé suivant:

25 Acide orthohydroxyphényl-6 paraaminophénylsulfonamido-2 pyrimidine carboxylique-4

en utilisant l'acide chromone carboxylique-2.

Point de fusion : 300°C

30	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	52,94	3,65	14,48
	Trouvé :	54,47	4,01	15,04

EXEMPLE VI

(Orthohydroxyphényl)-6 nitramino-2 pyrimidine carboxylate de diéthylamine :

35 Dans ce composé le X de la formule (I) est $-\text{NH}-\text{NO}_2$

A une solution de 19 g (0,1 mole) d'acide chromone carboxylique-2 dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 10,4 g (0,1 mole) de nitroguanidine puis 12 g (0,21 mole) de méthylate de

sodium dans 40 ml d méthanol et on porte 8 heures à reflux. On reprend par 200 ml d'au t on acidifie par l'acid chl rhydrique. On filtre l précipité. On met l'acide btenu en suspension dans l'alcool absolu en présence de 15 g (0,2 mole) de diéthyl-
 5 amine et on porte à reflux jusqu'à solubilisation. On laisse refroidir et on filtre.

Point de fusion : 182,3°C

	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	54,01	7,09	19,87
10	Trouvé :	54,10	7,09	19,78

EXEMPLE VII

Acide (orthohydroxyphényl)-6 thiol-2 pyrimidine carboxylique-4

A une solution de 19 g (0,1 mole) d'acide chromone carboxylique-2 dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 7,2 g (0,1
 15 mole) de thiourée et une solution de 12 g (0,21 mole) de méthylate de sodium dans 40 ml de méthanol. On porte 3 heures à reflux. On reprend par 300 ml d'eau et on acidifie par l'acide chlorhydrique. On filtre.

Point de fusion : >300°C

20	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	53,22	3,17	11,30
	Trouvé :	54,17	3,39	11,43

EXEMPLE VIII

(Paraméthoxyphényl)-6 hydroxy-2 pyrimidine (carboxylate de diéthyl- 25 amine)-4 :

On porte à reflux pendant 2 heures 0,3 mole (66,6 g) d'acide méthoxy-4 benzoylpyruvique et 0,5 mole (30 g) d'urée dans 600 ml de toluène. On élimine par distillation l'eau formée dans la réaction. On laisse refroidir, on filtre et on lave le précipité
 30 à l'acétone.

On porte à reflux dans l'alcool absolu pendant 1 heure 0,106 mole (26 g) de l'acide (paraméthoxyphényl)-6 hydroxy-2 pyrimidine carboxylique formé et 0,11 mole (8 g) de diéthylamine. On rajoute 20 ml d'eau environ. On filtre à chaud et on laisse
 35 recristalliser.

	Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
	Théorie :	60,17	6,62	13,15
	Trouvé :	59,59	6,40	13,37

Décomposition du produit vers 220-230°C.

On le cristallise dans l'alcool absolu

EXEMPLE IX

Acide (paraméthoxyphényl)-6 paraaminophénylsulfonamido-2 pyrimidine carboxylique-4 :

A une solution de 11,1 g (0,05 mole) d'acide paraméthoxybenzoylpyruvique dans 150 ml d'un mélange à 50 % d'acide acétique et d'anhydride acétique, on ajoute 10,7 g (0,05 mole) de sulfaguanidine. On chauffe pendant 8 heures au bain-marie. On filtre le précipité obtenu.

Point de fusion : > 300°C

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Théorie :	54,10	4,92	15,98
Trouvé :	54,12	3,98	13,63

EXEMPLE X

Acide phényl-6 hydroxy-2 pyrimidine carboxylique-4

A une solution de 19 g (0,1 mole) d'acide benzoylpyruvique dans 100 ml d'acide acétique, on ajoute 6 g (0,1 mole) d'urée. On porte au bain-marie à 70°C. On ajoute 100 ml d'anhydride acétique. On maintient la solution à 70°C pendant 3 heures, puis à 90°C pendant 4 heures. On laisse refroidir et on filtre.

Point de fusion : 261,4°C

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Théorie :	61,10	3,71	12,96
Trouvé :	60,41	3,84	12,39

EXEMPLE XI

Paraméthylphényl-6 hydroxy-2 pyrimidine (carboxylate de diéthylamine)-4

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple VIII en utilisant l'acide paraméthylbenzoylpyruvique.

Point de fusion : 264,5°C

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Théorie :	63,40	6,93	13,85
Trouvé :	63,76	6,85	13,62

EXEMPLE XII

Mesure de l'activité cardiovasculaire

L'action sur le système cardiovasculaire a été recherchée sur le chien chloralosé.

La pression artérielle, les paramètres cardiaques et les résistances périphériques ont été étudiées.

Le composé préparé selon l'exemple VIII, dès la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse, s'est montré un remarquable vasodilatateur périphérique sans pour autant avoir une action sur la pression artérielle systémique générale.

A cette même dose, il augmentera fortement les performances cardiaques sans modifier le rythme du cœur. Il est également analeptique respiratoire.

10 A la dose de 10 mg/kg, en plus des effets déjà cités, qui se trouvent potentialisés, le produit s'est révélé un hypotenseur fort et de très longue durée.

Sur les animaux hypertendus, tous ces effets sont potentialisés, sauf la stimulation cardiaque qui est abolie.

15 EXEMPLE XIII

Activité analgésique

Cette activité a été mise en évidence par le test de Siegmund.

Référence : SIEGMUND E.A. ; CADMUS R.A. ; GOLU

20 A method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesics. Prod.Soc.Exp.Biol., 1957, b, 95, 729-731

Principe :

25 L'injection d'un agent irritant, la phénylbenzoquinone, (en solution à 0,02 %), dans le péritoine de la souris, détermine des mouvements d'étirements ou de torsion (Writing Syndrom) dont la fréquence est diminuée par l'administration préventive d'analgésique. Les substances sont données par voie orale 30 minutes avant l'injection d'agent irritant. On compte le nombre d'étirements
30 entre la 5ème et la 10ème minute après l'injection de phénylbenzoquinone. On calcule le pourcentage d'animaux protégés. Une souris est considérée comme protégée si elle effectue moins de 5 étirements en 5 minutes.

Résultats :

	Produit de l'exemple	Toxi ité aigüe per os DL 50	D s administré per os, mg/kg	Résultats
5	V (carbonamide)	1200 mg/kg	300	Nette activité
	VI	1200 mg/kg	300	légère activité
10	VIII		150	Nette activité

EXEMPLE XIVForme pharmaceutique : comprimés

On peut utiliser en thérapeutique humaine des comprimés
15 présentant avantageusement la composition suivante :

Pour 1 comprimé :

- Composé de l'exemple VIII 0,100 g
- Kieselguhr 0,100 g
- Sucre 0,040 g
- 20 - Talc 0,015 g
- Amidon 0,015 g
- Stéarate de magnésium 0,015 g

Les doses moyennes sont de 1 à 4 comprimés par jour.

EXEMPLE XV25 Forme pharmaceutique : gélules

On peut utiliser en thérapeutique humaine des gélules pré-
sentant avantageusement la composition suivante :

Pour 1 gélule :

- Composé de l'exemple VIII 0,200 g

30 Les doses sont de 2 à 3 gélules par jour.

EXEMPLE XVIForme pharmaceutique : suppositoires

On peut utiliser en thérapeutique humaine par voie rectale
des suppositoires présentant avantageusement la composition sui-
35 vante :

Pour 1 suppositoire :

- Composé de l'exemple VIII 0,100 g
- Excipient q.s.p. 3 g

Un suppositoire le s ir au c ucher, un 2ème éventuellement
l matin.

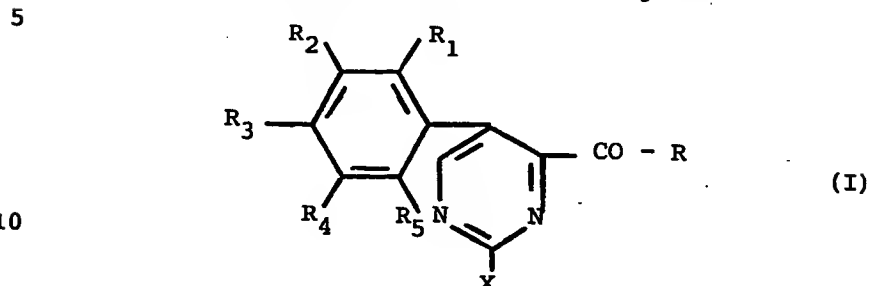
EXEMPLE XVII

Forme pharmaceutique : soluté injectable

- 5 On peut utiliser en thérapeutique humaine un soluté injectable présentant avantageusement la composition suivante :
- Composé de l'exemple VIII 5 mg
 - Eau pour préparations injectables q.s.p. 1 ml
- En injections I.A., I.M., et I.V.
- 10 Naturellement, l'invention n'est nullement limitée aux exemples particuliers décrits et, au contraire, toute variante à la portée de l'homme de l'art entre dans le cadre de l'invention.

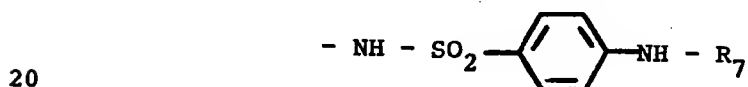
REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés dérivés de pyrimidines 4,6-substituées, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les acides phényl-6 pyrimidine carboxylique-4 de formule générale :



dans laquelle X représente :

- soit un radical hydroxyle ou alcoxy,
- soit un groupement sulfuré du type S-R₆ dans lequel R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- soit un radical amino ou amino substitué tel que nitro-amino, cyanoamino ou sulfanylamido de formule :



dans laquelle R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et/ou R₅ peuvent être identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un substituant tel qu'un atome d'halogène, un hydroxyle, un radical alkyle inférieur, alcoxy, nitro, ou un groupement aminé de formule -NH-R₈, dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et dans laquelle R est OH, ainsi que les dérivés de tels acides du type des sels, esters, ou amides.

2.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ ou R₅ est un hydroxyle.

3.- Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils sont sous forme d'un sel de métal alcalin tel que le sodium ou le potassium ou d'un sel d'addition de l'acide avec une base organique telle qu'une monoalkylamine, une dialkylamine comme la diéthylamine, ou une amine cyclique.

4.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par des esters desdits amides dans lesquels R représente un groupement -OR₉ dans lequel R₉ représente :

- soit un radical alkyle ou dialkylaminoalkyle,

- soit une chaîne du type $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{A}$ où A représente un radical méthylène, un atome d'oxygène, ou un radical $-\text{N}-\text{R}_{10}$ dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

5.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par des dérivés desdits acides présentant la formule générale dans laquelle R représente :

- soit un groupement $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_{11} \\ \diagdown \text{R}_{12} \end{array}$ dans lequel R_{11} et/ou R_{12}

peuvent être identiques ou différents et représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur, halogénoalkyle, aralkyle, phényle, éventuellement substitué en position para par un groupement sulfamoyle,

- soit un groupement hydrazinique de formule $-\text{NH}-\text{NH}-\text{R}_{13}$ dans lequel R_{13} représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, soit un hétérocycle tel que l'imidazoline,

- soit un groupement guanidinique $-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{NH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$.

6.- Composés selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par l'acide ortho-hydroxyphényl-6 amino-2 pyrimidine carboxylique-4, éventuellement substitué en position para sur le cycle phényl, l'acide ortho-hydroxyphényl-6 para-aminophénylsulfonamido-2 pyrimidique carboxylique-4, l'acide orthohydroxyphényl-6 nitromino-2 pyrimidine carboxylique-4, l'acide orthohydroxy-phényl-6 thiol-2 pyrimidine carboxylique-4, et leurs dérivés du type sel, ester ou amide.

7.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par l'acide phényl-6 hydroxy-2 pyrimidine carboxylique-4, éventuellement substitué en position para du cycle phényle, notamment par un radical méthoxy, et par ses dérivés du type sel, ester ou amide.

8.- Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque d s revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il consiste principalement à faire réagir un acide benzoylpyruvique, un acide chromone-carboxylique-2, ou un dérivé d'un tel acide, sur l'urée, la thiourée ou la guanidine, éventuellement substituées.

9.- Médicaments, notamment à activité cardiovasculaire et analgésique, caractérisés en ce qu'ils comportent comme substance active au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10 10.- Médicaments selon la revendication 9, caractérisés en ce qu'ils sont sous forme de comprimés, gélules, suppositoires ou solutés injectables.